WO 2005/015284 PCT/DE2004/000718

# **VORRICHTUNG ZUM NACHWEIS VON PHOTONEN EINES LICHTSTRAHLS**

Die Erfindung betrifft eine Vorrichtung zum Nachweis von Photonen eines Lichtstrahls, der von einer räumlich begrenzten Quelle ausgeht, insbesondere zum Einsatz in einem Fluoreszenzmikroskop, umfassend eine Detektionseinrichtung.

Speziell in der Fluoreszenzmikroskopie ist aufgrund der im Allgemeinen relativ geringen Intensität der Fluoreszenzsignale das Signal/Rausch-Verhältnis ein kritischer Parameter. Dieses Verhältnis wird bestimmt durch die Anzahl der auf den Detektor treffenden Photonen sowie durch die Detektionseffzienz und das Rauschen des Detektors. Die Detektionseffizienz ist durch die Quanteneffizienz des Detektors gegeben, d.h. durch die Wahrscheinlichkeit, dass ein auf den Detektor treffendes Photon tatsächlich ein Detektionssignal erzeugt. Wird der Detektor im "Photon-Counting" Modus betrieben, d.h. jedes Photon erzeugt ein eigenes Detektionssignal, so ergibt sich das Signal/Rausch-Verhältnis im Wesentlichen aus der Poisson-Statistik als  $\sqrt{n}$ , wobei n die Anzahl der nachgewiesenen Photonen bezeichnet.

Beim Betrieb eines Detektors im Photon-Counting Modus ist grundsätzlich die Totzeit des Detektors problematisch. Totzeit bezeichnet diejenige Zeit, die vergeht, bis der Detektor nach Detektion eines Photons wieder zum Nachweis eines nächsten Photons zur Verfügung steht, also quasi die Zeit, die der Detektor zur Verarbeitung eines Ereignisses benötigt.

Ein in letzter Zeit in zunehmendem Maße eingesetzter Detektor zum Photonennachweis ist die Avalanche-Photodiode (APD), auch als Lawinendiode bezeichnet. Die höchste Nachweiswahrscheinlichkeit besitzen APDs für Licht mit Wellenlängen zwischen ca. 200 nm und 1050 nm, so dass sie sich insbesondere auch für den Einsatz im Bereich von Fluoreszenzlichtmessungen eigenen. Zudem besitzen APDs eine hohe Quanteneffizienz.

Für APDs beträgt die Totzeit ca. 50 ns, während sie im Falle von Photomultipliern etwas geringer ist. Damit im Photon-Counting Modus keine Photonen verloren gehen – und zudem die APDs nicht durch einen zu hohen auftreffenden Strahlungsfluss beschädigt werden – muss eine hinreichend geringe Bestrahlung des Detektors

sichergestellt sein. Für den Betrieb eines Fluoreszensmikroskops bedeutet dies beispielsweise, dass die zu untersuchende Probe nur mit einer sehr geringen Beleuchtungslichtstärke angeregt werden kann, was im Ergebnis dazu führt, dass für Bildaufnahmen hoher Qualität, d.h. mit einer hinreichenden Photonenstatistik, eine relativ lange Zeit benötigt wird. Schnelle biochemische Prozesse in der Probe, die auf einer Zeitskala ablaufen, die kürzer ist als die Zeitskala der Bildaufnahme, sind herkömmlichen Fluoreszensmikroskopen folglich nicht zugänglich.

Der vorliegenden Erfindung liegt nun die Aufgabe zugrunde, eine gattungsbildende Vorrichtung zum Nachweis von Photonen eines Lichtstrahls mit einfachen Mitteln derart auszugestalten und weiterzubilden, dass durch die Detektionseinrichtung ein höherer Photonenfluss nachweisbar ist, d.h. die maximale Zählrate, die von der Detektionseinrichtung verarbeitet werden kann, erhöht ist.

Die voranstehende Aufgabe ist durch die Merkmale des Patentanspruchs 1 gelöst. Danach ist die gattungsbildende Vorrichtung zum Nachweis von Photonen eines Lichtstrahls dadurch gekennzeichnet, dass die Detektionseinrichtung mindestens zwei Detektoren umfasst und dass im Strahlengang des Lichtstrahls ein Bauteil vorgesehen ist, mit dem der Lichtstrahl derart aufspaltbar ist, dass sich die Photonen zum Zwecke des Nachweises auf die Detektoren verteilen.

Erfindungsgemäß ist erkannt worden, dass beim Betrieb eines Detektors im Photon-Counting Modus die Totzeit des Detektors das begrenzende Kriterium im Hinblick auf die maximale Beleuchtungsintensität darstellt. Darüber hinaus ist erkannt worden, dass der im Photon-Counting Modus nachweisbare maximale Photonenfluss im Lichtstrahl durch eine Parallelisierung erhöht werden kann, indem nämlich die nachzuweisenden Photonen auf mehrere Detektoren verteilt werden. Erfindungsgemäß ist dazu im Strahlengang des Lichtstrahls ein Bauteil zur Aufspaltung des Lichtstrahls vorgesehen.

Durch die erfindungsgemäße Vorrichtung kann beispielsweise in einem Fluoreszenzmikroskop die Beleuchtungsintensität und damit verbunden die Aufnahmegeschwindigkeit erhöht werden, so dass die Bilder schneller erstellt werden können und somit auch schnell ablaufende biologische oder biochemische Reaktionen in einer Probe sichtbar gemacht werden können. Ebenso ist es möglich, in der gleichen

Aufnahmezeit eine höhere Bildqualität aufgrund erhöhter Photonenstatistik zu erzielen. Beim Einsatz von n Detektoren erhöht sich die maximal mögliche Zählrate um den Faktor n, und das Signal/Rausch-Verhältnis verbessert sich entsprechend um den Faktor √n.

Abgesehen vom Photon-Counting Modus wird durch die erfindungsgemäße Vorrichtung generell der Dynamikbereich der Detektionseinrichtung erhöht. Die Sättigungsschwelle, bei der der auf die Detektionseinrichtung auftreffende Photonenfluss so hoch ist, dass eine weitere Erhöhung des Flusses keine weitere Verstärkung des Ausgangssignals der Detektionseinrichtung bewirkt, wird ebenfalls um den Faktor n der Anzahl der Einzeldetektoren erhöht.

In vorteilhafter Weise könnten Detektoren eingesetzt werden, die zum Einzelphotonennachweis geeignet sind, d.h. mit anderen Worten im Photon-Counting Modusbetrieben werden können. Dazu wird der Detektor mittels einer hohen angelegten Spannung im Geigermodus betrieben. Wenn ein Photon auf den Detektor trifft, werden – im Falle einer APD – Elektron-Lochpaare erzeugt, und der Detektorausgang befindet sich in der Sättigung. Das auf diese Weise erzeugte Spannungssignal wird am Detektorausgang abgegriffen und als Ereignis in einen internen Speicher geschrieben, der nach Beendigung der Datenaufnahme ausgelesen wird.

Neben den Avalanche-Photodioden könnten zum Nachweis der Photonen ebenso andere Detektortypen, beispielsweise Photomultiplier oder EMCCDs (Electron Multiplying CCD), eingesetzt werden.

Im Hinblick auf eine kompakte Ausführung könnten die Detektoren ein Array bilden. In der einfachsten Ausführungsform könnte es sich dabei beispielsweise um ein eindimensionales Array im Sinne einer Zeilenanordnung handeln. Im Hinblick auf eine weitergehende Aufteilung der Photonen könnte es sich um ein flächiges Array handeln, bei dem die Detektoren zeilen- und spaltenförmig angeordnet sind.

Im Falle des Einsatzes von EMCCDs könnte sogar ein dreidimensionales Array realisiert werden, indem nämlich einzelne teillichtdurchlässige EMCCDs in mehreren Ebenen hintereinander angeordnet werden. Auftreffende Photonen durchdringen dann mit einer gewissen Wahrscheinlichkeit die erste(n) Ebene(n) und werden erst in einer tieferen Ebene von den EMCCDs nachgewiesen.

Die Aufspaltung des Lichtstrahls könnte auf unterschiedliche Art und Weise erfolgen. Denkbar ist beispielsweise eine Aufspaltung, bei der eine statistische Verteilung der Photonen erzeugt wird. Besonders einfach ließe sich eine derartige Photonenverteilung durch eine einfache Defokussierung des Lichtstrahls erreichen, beispielsweise durch Brechung des Lichtstrahls mittels einer zylinderförmigen Linse.

Es ist des Weiteren eine Aufspaltung des Lichtstrahls denkbar, bei der eine spektrale Verteilung der Photonen erzeugt wird. Im Konkreten könnte eine derartige Aufspaltung beispielsweise durch ein Prisma realisiert sein. Bei einer spektralen Aufspaltung ergibt sich in besonders vorteilhafter Weise die Möglichkeit, die Detektoren in dem Array individuell an einen bestimmten Spektralbereich anzupassen. In Abhängigkeit vom Spektralbereich könnten beispielsweise unterschiedlich sensitive Photokatoden verwendet werden.

Neben den bereits genannten Bauteilen zur Aufspaltung des Lichtstrahls sind grundsätzlich auch elektrooptische Elemente oder elektromechanische Scanner einsetzbar. Insbesondere könnten auch mehrere – unterschiedliche – Bauteile im Lichtstrahl hintereinander angeordnet sein. Auf diese Weise könnten ganz gezielte Verteilungsmuster der Photonen erzeugt werden, beispielsweise zunächst eine Defokussierung in einer Richtung und danach eine spektrale Aufspaltung in einer dazu senkrechten Richtung.

Die für das Photon-Counting notwendige Schwellwertbestimmung sowie ein elektronischer Zähler zum Zählen der nachgewiesenen Photonenereignisse könnten in vorteilhafter Weise nahe am Detektor angeordnet sein. Speziell beim Einsatz von EMCCDs könnte der Zähler sogar unmittelbar auf dem Chip angeordnet sein.

Eine entsprechende Zähllogik zum Zählen der nachgewiesenen Photonenereignisse könnte in vorteilhafter Weise auf einem FPGA (Field Progammable Gate Array) programmiert sein. Addierer könnten sowohl vor als auch nach dem Counter vorgesehen sein. Zudem könnte die gesamte Elektronik monolithisch aufgebaut sein.

PCT/DE2004/000718

Es gibt nun verschiedene Möglichkeiten, die Lehre der vorliegenden Erfindung in vorteilhafter Weise auszugestalten und weiterzubilden. Dazu ist einerseits auf die dem Patentanspruch 1 nachgeordneten Patentansprüche und andererseits auf die nachfolgende Erläuterung bevorzugter Ausführungsbeispiele der Erfindung anhand der Zeichnung zu verweisen. In Verbindung mit der Erläuterung der bevorzugten Ausführungsbeispiele der Erfindung werden auch im Allgemeinen bevorzugte Ausgestaltungen und Weiterbildungen der Lehre erläutert. In der Zeichnung zeigt

- Fig. 1 in einer schematischen Ansicht ein erstes Ausführungsbeispiel der erfindungsgemäßen Vorrichtung mit einer Aufspaltung des Lichtstrahls mit statistischer Photonenverteilung in einer Richtung und einem eindimensionalen Detektorarray,
- Fig. 2 in einer schematischen Ansicht ein zweites Ausführungsbeispiel der erfindungsgemäßen Vorrichtung mit einer Aufspaltung des Lichtstrahls mit spektraler Photonenverteilung in einer Richtung und einem eindimensionalen Detektorarray,
- Fig. 3 in einer schematischen Ansicht ein drittes Ausführungsbeispiel der erfindungsgemäßen Vorrichtung mit einer Aufspaltung des Lichtstrahls in zwei Richtungen und einem zweidimensionalen Detektorarray und
- Fig. 4 in einer schematischen Ansicht das Ausführungsbeispiel aus Fig. 1, wobei zusätzlich die zugehörige Verarbeitungselektronik dargestellt ist.

Fig. 1 zeigt einen Lichtstrahl 1, der von einer räumlich begrenzten Lichtquelle 2 ausgeht, wobei es sich bei der Lichtquelle 2 im Konkreten um zur Fluoreszenzemission angeregtes biologisches Probenmaterial handeln könnte. Der Lichtstrahl 1 trifft auf ein optisches Bauteil 3, das aus einem transparenten Material als Linse 4 in Form eines Halbzylinders ausgeführt ist. Der Lichtstrahl 1 durchläuft die zylinderförmige Linse 4 und wird beim Austritt aus der Linse 4 aufgrund von Brechung defokussiert, so dass sich ein divergenter Lichtstrahl 5 innerhalb einer Beleuchtungsebene ergibt, deren Flächennormale die Zylinderachse ist. Innerhalb der Beleuchtungsebene sind die Photonen statistisch verteilt.

Der aufgeweitete Lichtstrahl 5 trifft sodann auf eine Detektionseinrichtung, die mehrere, ein Array 6 bildende Detektoren 7 umfasst. In Fig. 1 sind beispielhaft lediglich fünf Detektoren 7 gezeigt, die zu einem eindimensionalen Array 6 zusammengefasst sind. Dadurch, dass die Photonen des Lichtstrahls 1 nicht in einem Detektor nachgewiesen werden, sondern sich gleichmäßig auf insgesamt fünf Detektoren 7 verteilen, erhöht sich die maximal mögliche Zählrate – und damit die maximale Beleuchtungsintensität – um den Faktor 5, entsprechend der Anzahl der Detektoren 7 des Arrays 6. Das Signal/Rausch-Verhältnis verbessert sich entsprechend um den Faktor √5. Das Signal/Rausch-Verhältnis ist somit – bei konstanter Integrationszeit pro Pixel – deutlich verbessert.

Fig. 2 zeigt eine Ausführungsform, bei der anstelle einer statistischen Photonenverteilung eine spektrale Photonenverteilung erzeugt wird. Die Aufspaltung in spektral unterschiedliche Kanäle in einer Dimension ist durch ein in dem Strahlengang des Lichtstrahls 1 angeordnetes Prisma 8 realisiert. Durch Drehung des Prismas 8 kann die spektrale Aufspaltung optimal an die jeweilige Konfiguration des Detekorarrays 6 angepasst werden.

Fig. 3 zeigt eine Ausführungsform, bei der der von der Lichtquelle 2 ausgehende Lichtstrahl 1 zunächst in einer Richtung (X-Richtung) entsprechend den obigen Ausführungen zu Fig. 1 mittels einer zylinderförmigen Linse 4 aufgespalten wird. Der aufgeweitete Lichtstrahl 5 trifft sodann auf ein Prisma 8, durch das der Strahl 5 in einer zur X-Richtung senkrechten Richtung (Y-Richtung) spektral aufgespalten wird. Hinter dem Prisma 8 befindet sich die Detektionseinrichtung, die aus einem zweidimensionalen Detektorarray 9 gebildet ist. Während die auf das Detektorarray 9 auftreffenden Photonen in X-Richtung gleichmäßig verteilt sind, ergibt sich in Y-Richtung eine spektrale Verteilung, wobei niederenergetische Photonen auf in Fig. 3 oben liegende Pixel 10 und höherenergetische Photonen auf weiter unten liegende Pixel 10 treffen.

Fig. 4 zeigt schließlich in einer schematischen Ansicht die Ausführungsform der erfindungsgemäßen Vorrichtung gemäß Fig. 1 mit einer statistischen Aufspaltung des Lichtstrahls 1 in einer Richtung und einem eindimensionalen Detektorarray 6. Zusätzlich ist die signalverarbeitende Elektronik dargestellt. Jedem Detektor 7 des Detektorarrays 6 ist über eine elektrische Verbindung 11 ein Photonenzähler 12

WO 2005/015284 PCT/DE2004/000718

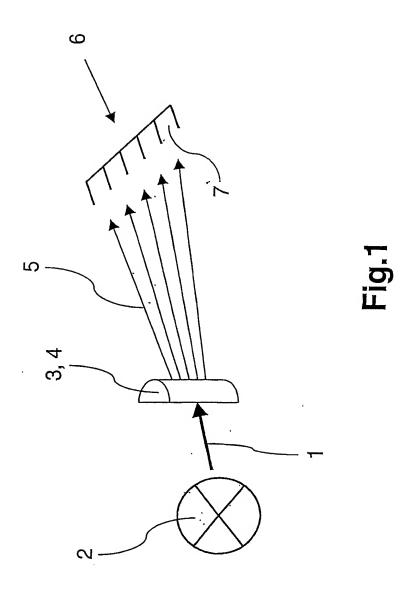
zugeordnet, so dass die Photonenereignisse pixelweise ausgelesen und gezählt werden können. Die Ausgänge der Photonenzähler 12 werden über elektrische Verbindungen 13 einem Addierer 14 zugeführt, in dem die nachgewiesenen Photonenereignisse des gesamten Detektorarrays 6 addiert werden. Die auf diese Weise erzeugte Zählrate wird als Ausgangssignal 15 bereitgestellt.

Abschließend sei ganz besonders hervorgehoben, dass die zuvor rein willkürlich gewählten Ausführungsbeispiele lediglich zur Erörterung der erfindungsgemäßen Lehre dienen, diese jedoch nicht auf diese Ausführungsbeispiele einschränken.

# Patentansprüche

- 1. Vorrichtung zum Nachweis von Photonen eines Lichtstrahls (1), der von einer räumlich begrenzten Quelle (2) ausgeht, insbesondere zum Einsatz in einem Fluoreszenzmikroskop, umfassend eine Detektionseinrichtung, dadurch gekennzeichnet, dass die Detektionseinrichtung mindestens zwei Detektoren (7) umfasst und dass im Strahlengang des Lichtstrahls (1) ein Bauteil (3) vorgesehen ist, mit dem der Lichtstrahl (1) derart aufspaltbar ist, dass sich die Photonen zum Zwecke des Nachweises auf die Detektoren (7) verteilen.
- 2. Vorrichtung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass die Detektoren (7) zum Einzelphotonennachweis (single photon counting) geeignet sind.
- 3. Vorrichtung nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass es sich bei den Detektoren (7) um Avalanche-Photodioden (APD), Photomultiplier und/oder EMCCDs (Electron Multipliying CCD) handelt.
- 4. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, dass die Detektoren (7) ein ein-, zwei- oder dreidimensionales Array (6, 9) bilden.
- 5. Vorrichtung nach Anspruch 4, dadurch gekennzeichnet, dass das dreidimensionale Array aus hintereinander angeordneten, teillichtdurchlässigen EMCCDs gebildet ist.
- 6. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, dass das Bauteil (3) eine Aufspaltung des Lichtstrahls (1) mit einer statistischen Verteilung der Photonen, vorzugsweise durch Defokussieren, erzeugt.
- 7. Vorrichtung nach Anspruch 6, dadurch gekennzeichnet, dass das Bauteil (3) eine zylinderförmige Linse (4) ist.
- 8. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, dass das Bauteil (3) eine Aufspaltung des Lichtstrahls (1) mit einer spektralen Verteilung der Photonen erzeugt.

- 9. Vorrichtung nach Anspruch 8, dadurch gekennzeichnet, dass das Bauteil (3) ein Prisma (8) ist.
- 10. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, dass das Bauteil (3) ein elektrooptisches Element oder ein elektromechanischer Scanner ist.
- 11. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 1 bis 10, dadurch gekennzeichnet, dass mehrere Bauteile (3) im Strahlengang des Lichtstrahls (1) hintereinander angeordnet sind.
- 12. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 1 bis 11, dadurch gekennzeichnet, dass ein elektronischer Zähler (12) zum Photon-Counting nahe am Detektor (7), insbesondere auf dem Chip eines EMCCD, angeordnet ist.
- 13. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 1 bis 12, dadurch gekennzeichnet, dass eine Zähllogik zum Photon-Counting in einem FPGA (Field Programmable Gate Array) programmiert ist.
- 14. Vorrichtung nach Anspruch 12 oder 13, dadurch gekennzeichnet, dass vor und/oder nach dem Zähler (12) ein Addierer (14) vorgesehen ist.
- 15. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 1 bis 14, dadurch gekennzeichnet, dass die zugehörige Elektronik monolithisch aufgebaut ist.



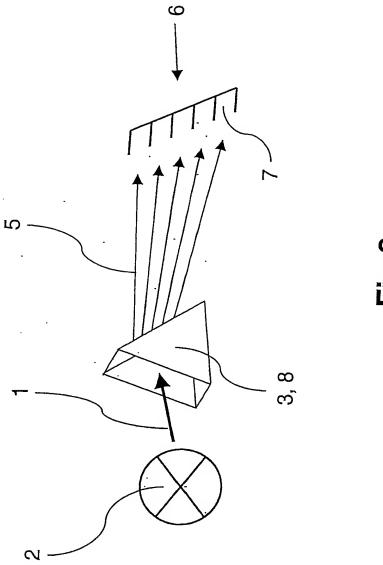
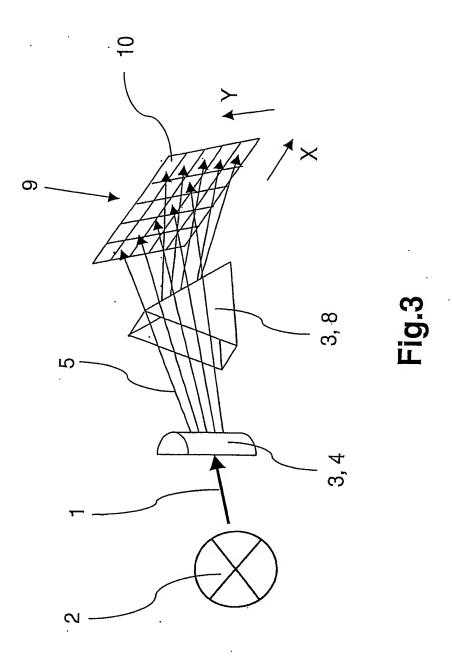
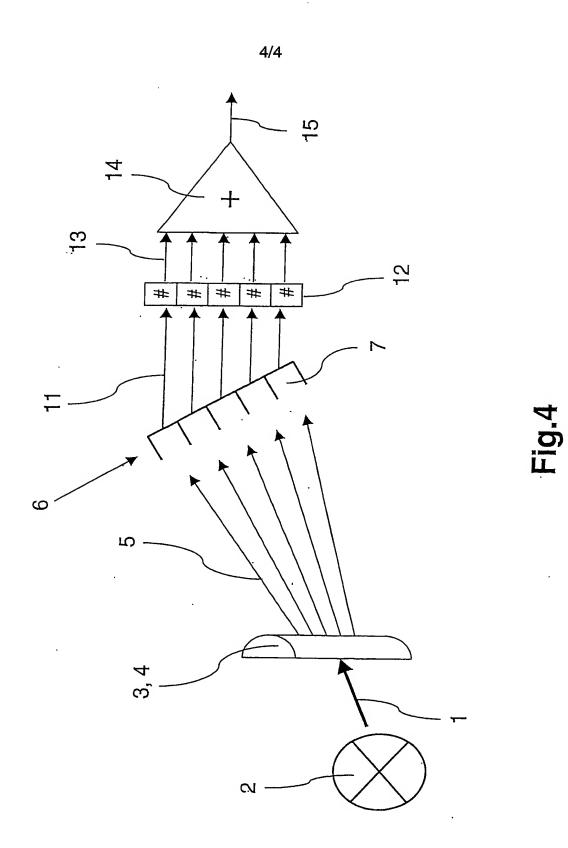


Fig.2

3/4



WO 2005/015284 PCT/DE2004/000718



#### IIN EUNATIONAL SCARCII METUNT

International Application No PCT/DE2004/000718

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC 7 G02B21/06 G01T1/29

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

#### **B. FIELDS SEARCHED**

 $\label{localization} \begin{array}{ll} \mbox{Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)} \\ \mbox{IPC 7} & \mbox{G02B} & \mbox{G01T} & \mbox{G01N} \\ \end{array}$ 

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, INSPEC, COMPENDEX, PAJ

Category °	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
х	WO 01/09592 A (CALIFORNIA INST OF TECHN) 8 February 2001 (2001-02-08) the whole document	1,4-10, 15
Υ	and miore document	2,3, 12-14
<b>X</b>	US 6 097 485 A (LIEVAN BONNIE A) 1 August 2000 (2000-08-01) column 2, line 43 -column 3, line 7 column 4, line 5 -column 5, line 44 figures 1,2	1,8,11
<b>X</b>	US 5 886 784 A (ENGELHARDT JOHANN) 23 March 1999 (1999-03-23) column 1, line 60 -column 2, line 13 column 4, line 17 -column 6, line 17 figures 3-5	1,8,9

Further documents are listed in the continuation of box C.	X Patent family members are listed in annex.		
Special categories of cited documents:  A' document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance  E' earlier document but published on or after the international filing date  L' document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)  O' document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means  P' document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	<ul> <li>"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention</li> <li>"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone</li> <li>"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.</li> <li>"&amp;" document member of the same patent family</li> </ul>		
Date of the actual completion of the International search	Date of mailing of the international search report		
14 July 2004	29/07/2004		
Name and mailing address of the ISA  European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  NL – 2280 HV Rijswijk	Authorized officer		
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016	Coda, R		

# IN ERNATIONAL SEARCH REPORT



PC1/DE2004/000/18			
ation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT			
Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.		
PATENT ABSTRACTS OF JAPAN vol. 1996, no. 06, 28 June 1996 (1996-06-28) -& JP 08 043739 A (OLYMPUS OPTICAL CO LTD), 16 February 1996 (1996-02-16) abstract	1,6		
US 6 582 903 B1 (EIGEN MANFRED ET AL) 24 June 2003 (2003-06-24) column 19, line 64 -column 20, line 5	2,3,12		
EP 1 115 021 A (LEICA MICROSYS HEIDELBERG GMBH) 11 July 2001 (2001-07-11) column 2, line 24 -column 3, line 5 column 5, line 41 -column 6, line 26	13,14		
	PATENT ABSTRACTS OF JAPAN vol. 1996, no. 06, 28 June 1996 (1996-06-28) -& JP 08 043739 A (OLYMPUS OPTICAL CO LTD), 16 February 1996 (1996-02-16) abstract  US 6 582 903 B1 (EIGEN MANFRED ET AL) 24 June 2003 (2003-06-24) column 19, line 64 -column 20, line 5  EP 1 115 021 A (LEICA MICROSYS HEIDELBERG GMBH) 11 July 2001 (2001-07-11) column 2, line 24 -column 3, line 5		

### IN EMNATIONAL SEARCH REFOR:

Information on patent family members

International Application No PCT/DE2004/000718

Patent document cited in search report		Publication date		Patent family member(s)	Publication date
WO 0109592	Α	08-02-2001	EP	1203218 A1	08-05-2002
NO 010333L	,,	00 01 1001	WO	0109592 A1	08-02-2001
			ÜS	2002146682 A1	10-10-2002
			US	6403332 B1	11-06-2002
US 6097485	Α	01-08-2000	NONE		
US 5886784	А	23-03-1999	DE	4330347 A1	16-03-1995
			WO	9507447 A1	16-03-1995
			DE	59409734 D1	23-05-2001
			· EP	1058101 A2	06-12-2000
			EP	0717834 A1	26-06-1996
			JP	9502269 T	04-03-1997
JP 08043739	A	16-02-1996	NONE		
US 6582903	B1	24-06-2003	DE	4301005 A1	21-07-1994
			AT	164943 T	15-04-1998
			AU	5884394 A	15-08-1994
			DE	59405644 D1	14-05-1998
			DK '	679251 T3	25-01-1999
			WO	9416313 A2	21-07-1994
			EP	0679251 A1	02-11-1995
			ES	2116578 T3	16-07-1998
			JP	3517241 B2	12-04-2004
			JP	11502608 T	02-03-1999 
EP 1115021	Α	11-07-2001	US Ep	6423960 B1 1115021 A2	23-07-2002 11-07-2001

#### INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES IPK 7 G02B21/06 G01T1/29

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

#### B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole )

IPK 7 GO2B GO1T GO1N

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal, WPI Data, INSPEC, COMPENDEX, PAJ

C. ALS WE	SENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN	
Kategorie®	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	WO 01/09592 A (CALIFORNIA INST OF TECHN) 8. Februar 2001 (2001-02-08) das ganze Dokument	1,4-10, 15
Y		2,3, 12-14
X	US 6 097 485 A (LIEVAN BONNIE A) 1. August 2000 (2000-08-01) Spalte 2, Zeile 43 -Spalte 3, Zeile 7 Spalte 4, Zeile 5 -Spalte 5, Zeile 44 Abbildungen 1,2	1,8,11
χ	US 5 886 784 A (ENGELHARDT JOHANN) 23. März 1999 (1999-03-23) Spalte 1, Zeile 60 -Spalte 2, Zeile 13 Spalte 4, Zeile 17 -Spalte 6, Zeile 17 Abbildungen 3-5	1,8,9

Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen	X Siehe Anhang Patentfamilie
<ul> <li>Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :</li> <li>'A' Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist</li> <li>'E' älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist</li> <li>'L' Veröffentlichung, die geelgnet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erschelnen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)</li> <li>'O' Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht</li> <li>'P' Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist</li> </ul>	<ul> <li>*T* Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundellegenden Prinzips oder der ihr zugrundellegenden Theorie angegeben ist</li> <li>*X* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden</li> <li>*Y* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden</li> <li>*Y* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann nahellegend ist</li> <li>*&amp;* Veröffentlichung, die Mitglied derseiben Patentfamilie ist</li> </ul>
Datum des Abschlusses der Internationalen Recherche	Absendedatum des internationalen Recherchenberichts
14. Juli 2004	29/07/2004
Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentiaan 2	Bevollmächtigter Bediensteter
NL – 2280 HV Rijswijk Tel. (+31–70) 340–2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31–70) 340–3016	Coda, R

# INTERNATIONALER RECREMCHENDERICHT

Interionales Aktenzeichen
PCT/DE2004/000718

		C1/DE200	4/000718
C.(Fortsetz Kategorie®	Royalchaung das Veräffentlichung soweit erfordelich unter Angebe der in Detecht Vermannt	- T-11	
varegone,	Bezelchnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommende	n Telle	Betr. Anspruch Nr.
X	PATENT ABSTRACTS OF JAPAN vol. 1996, no. 06, 28. Juni 1996 (1996-06-28) -& JP 08 043739 A (OLYMPUS OPTICAL CO LTD), 16. Februar 1996 (1996-02-16) Zusammenfassung		1,6
Y .	US 6 582 903 B1 (EIGEN MANFRED ET AL) 24. Juni 2003 (2003-06-24) Spalte 19, Zeile 64 -Spalte 20, Zeile 5		2,3,12
•	EP 1 115 021 A (LEICA MICROSYS HEIDELBERG GMBH) 11. Juli 2001 (2001-07-11) Spalte 2, Zeile 24 -Spalte 3, Zeile 5 Spalte 5, Zeile 41 -Spalte 6, Zeile 26		13,14
			·
	SA/210 (Fortsetzung von Blatt 2) (Januar 2004)		

# INTERNATIONALER RECHEHCHENBEHICH I

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Interptionales Aktenzeichen PCT/DE2004/000718

im Recherchenbericht ngeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 0109592 A	08-02-2001	EP 1203218 A1 WO 0109592 A1 US 2002146682 A1 US 6403332 B1	08-05-2002 08-02-2001 10-10-2002 11-06-2002
US 6097485 A	01-08-2000	KEINE	
US 5886784 A	23-03-1999	DE 4330347 A1 WO 9507447 A1 DE 59409734 D1 EP 1058101 A2 EP 0717834 A1 JP 9502269 T	16-03-1995 16-03-1995 23-05-2001 06-12-2000 26-06-1996 04-03-1997
JP 08043739 A	16-02-1996	KEINE	
US 6582903 B	1 24-06-2003	DE 4301005 A1 AT 164943 T AU 5884394 A DE 59405644 D1 DK 679251 T3 WO 9416313 A2 EP 0679251 A1 ES 2116578 T3 JP 3517241 B2 JP 11502608 T	21-07-1994 15-04-1998 15-08-1994 14-05-1998 25-01-1999 21-07-1994 02-11-1995 16-07-1998 12-04-2004 02-03-1999
EP 1115021 A	11-07-2001	US 6423960 B1 EP 1115021 A2	23-07-2002 11-07-2001